

(C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1180

AN - 1997:769190 CAPLUS

DN - 128:84395

TI - Treatment of inflammatory diseases with drugs containing carbostyryl derivative

IN - Hoshiko, Kenichiro; Totsuka, Tetsuya; Nakamaru, Naoko; Hayashi, Shigehiro

PA - Novartis A. -G., Switz.

SO - Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.
CODEN: JKXXAF

DT - Patent

LA - Japanese

FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP9309830	A2	19971202	JP 1997-32307	19970217

<--

PRAI- GB 1996-3237 A 19960216

AB - 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[N-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]carbostyryl (I) or its acid salts are used for drugs for prevention or treatment of inflammatory states, e.g. eosinophilia, allergy, asthma, dermatitis, rhinitis, etc. The drugs contg. I or its salts may be in the forms of topical prepns., inhalants, transdermal prepns., or pernasal prepns. Inhalation of I-HCl prior to antigen challenge to ovalbumin-sensitized rats significantly suppressed eosinophil accumulation in lung.

IT - 137888-11-0 147568-66-9

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)

(inflammation inhibitors contg. carbostyryl deriv. for treatment of asthma)

RN - 137888-11-0 CAPLUS

CN - 2(1R)-Quinolinone, 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-309830

(43) 公開日 平成9年(1997)12月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	ABE		A 6 1 K 31/47	ABE
	ABF			ABF
	ACD			ACD
	ADA			ADA
// C 0 7 D 215/26			C 0 7 D 215/26	
			審査請求 未請求 請求項の数6	〇 L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平9-32307

(22) 出願日 平成9年(1997)2月17日

(31) 優先権主張番号 9 6 0 3 2 3 7

(32) 優先日 1996年2月16日

(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 597011463

ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国, 4058 バーゼル, シュバルツバ
 ルトアレー 215

(72) 発明者 星子 賢一郎

茨城県つくば市千現2-4-6 パルトラ
 ル千現506

(72) 発明者 戸塚 哲也

埼玉県川口市飯原町5-15

(72) 発明者 中丸 尚子

埼玉県久喜市東5-5-36 ペアパレス
 201

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機化合物

(57) 【要約】

【課題】 特定のカルボスチリル誘導体の、喘息を含む
 炎症状態の処置における使用を提供すること。

【解決手段】 炎症、例えば好酸球増多症、アレルギー
 状態および慢性炎症状態の処置または予防に使用する医
 薬の製造における、8-ヒドロキシ-5-[(1R)-1
 -ヒドロキシ-2-[N-(1R)-2-(4-メトキシフ
 ェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチルカルボスチ
 リルまたはその酸付加塩の使用。

【0007】c) 慢性炎症状態、例えば、関節炎、例えば関節リウマチ、若年性関節炎、癒着性脊椎炎、乾癆性関節炎、レイター症候群および骨関節炎の処置または統制；に有用である。

【0008】従って、本発明は、治療または予防効果量の、例えば炎症抑制量の本発明の薬剤を、必要とする患者に、局所、例えば、吸入により経鼻で、または経皮的に投与することを含む、a)、b) またはc) 下の状態の処置または予防法、特に

(i) 本発明の薬剤を、喘息に罹患している患者に、急性発作の発症前に、例えば、このような発作の少なくとも1時間前に、例えば、一定間隔で、一日4回まで、吸入により投与することを含む、急性喘息発作の予防法；

【0009】(ii) 必要とする患者に、治療有効量の本発明の薬剤を、例えば、吸入により投与することを含む、病理学的炎症細胞の浸潤および蓄積の予防または処置法、例えば、好酸球増多症の処置法；または

【0010】(iii) 必要とする患者に治療有効量の本発明の薬剤を、例えば、経皮または経鼻投与することを含む、アレルギー誘発局所炎症、例えば、皮膚炎または鼻炎の処置法；を提供する。

【0011】本発明は、上記a)、b) およびc) に列記の指示に使用する医薬の製造における8-ヒドロキシ-5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(N-(1R)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチルカルボスチリルまたはその酸付加塩の使用、または前パラグラフに記載の方法における使用を提供する。

【0012】本発明は、8-ヒドロキシ-5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(N-(1R)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチルカルボスチリルまたはその酸付加塩を、例えば、薬学的に許容可能な希釈剤または担体と共に、例えば、治療または予防有効量含む、医薬組成物、特に、例えば、上記a)、b) およびc) に列記の指示、または上記で記載の方法に使用のための；局所使用に好適な製剤、例えば、(i) 8-ヒドロキシ-5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(N-(1R)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチルカルボスチリルまたはその酸付加塩を活性成分として、例えば、治療または予防の有効量を含む、経皮投与に好適な、例えば、クリームまたは軟膏および(ii) 吸入または経鼻投与に好適な医薬組成物、例えば、(i) 8-ヒドロキシ-5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(N-(1R)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチルカルボスチリルまたはその酸付加塩を活性成分として、所望により薬学的に許容可能な希釈剤または担体と組み合わせるまたは一緒に含む、顆粒、粉末、マイクロスフェアまたはエアロゾル形の製剤およびこのような医薬製剤を含む吸入装置を更に提供する。本発明の使用に好適な医薬製剤は、慣用の

方法、例えば、EP0147719(経口または非経口製剤)；EP0586838(吸入可能マイクロスフェア)；平成5年特許公開第025045号(局所投与)に従って、製造し得る。

【0013】好ましくは、本明細書に記載の新規医薬組成物を含む本発明の薬剤は、活性成分として、8-ヒドロキシ-5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(N-(1R)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチルカルボスチリルの酸付加塩、最も好ましくは8-ヒドロキシ-5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(N-(1R)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチルカルボスチリル塩酸塩を含む。

【0014】本発明の実施において使用する用量は、勿論、例えば、処置すべき具体的な疾病または状態、具体的な本発明の薬剤、投与形態および望ましい治療に依存して変化する。気道の慢性または閉塞性疾患、例えば、喘息の治療または予防における使用において、本発明の薬剤は好ましくは吸入経路で投与する。また、用いる用量は、例えば、処置すべき具体的な疾病または状態、具体的な本発明の薬剤、投与形態(例えば、乾燥粉末吸入またはその他)および望ましい効果に依存して変化する。しかしながら、一般に、活性成分の示唆される吸入一日投与量は、約0.01から約10.0μg/kg/日の範囲である。大型哺乳類、例えばヒトについて、例えば、喘息治療において、吸入投与について示唆される一日投与量は、成人で約1から20μg、例えば約3から10μgの範囲であり、簡便には一日一回投与または2回か3回に分けた投与で与える。投与当たりの好適な用量は、従って、一日4回までの投与で約0.1から10μgの範囲であり、好適には乾燥粉末吸入送達装置を経由して、最も好ましくは3から10μg/パフ/日で投与する。

【0015】本発明の薬剤は、任意の好適な経路、例えば、鼻炎の処置に、例えば経鼻；例えば、眼の自己免疫またはアレルギー性疾患の処置に、眼；例えば、皮膚炎の処置に皮膚、すなわち皮膚に局所的に；または例えば、炎症性腸疾患の処置のために、腸に、例えば、浣腸または坐薬により投与し得る。

【0016】本発明の薬剤の抗炎症効果は、以下の実施例により証明される：

【0017】

【実施例】

実施例1 アレルギー誘発肺好酸球増多症
ブラウン・ノルウェイ・ラットに抗原(卵白アルブミン、OA)を吸入せしめて、肺好酸球増多症を引き起こし、48時間後が最大である。好酸球数に加えて、これらの細胞の活性化状態が好酸球顆粒酵素好酸球ペルオキシダーゼ(EP0)の手段により評価できる。本実験において、肺好酸球蓄積の阻害を評価する。